Vol. .... — fasc. .... 190......

Rivista di Patologia nervosa e mentale

EJ 19

ESTRATTO

FIRENZE
Società Tipografica Fiorentina
via San Gallo, 33

1904

(Scuola di Patologia generale del R. Istituto di studi superiori di Firenze,
diretta dal prof. Alessandro Lustig).

Di una ipertrofia secondaria, sperimentale, della ipofisi.

Contributo alla patogenesi dell' acromegalia.

Ricerche del dott. Guido Guerrini, Assistente.

Non mi propongo nè la storia nè la critica delle ipotesi formulate per la patogenesi dell'acromegalia. Il mio compito è più breve; benchè, in fondo, queste ipotesi siano ancora assai poche di numero.

Dirò soltanto, come a ricordo, della esistenza di varie dottrine che attribuirono, rispettivamente, la patogenesi del processo morboso: al sistema nervoso, al timo, alle glandule sessuali, alla ipofisi, alle glandule vascolari in genere, ad una autointossicazione.

Della prima furono interpreti principalmente: il von Recklinghausen, l'Holschewnikoff, l'Arnold, il Dallemagne, che spiegarono la malattia con lesioni del sistema nervoso centrale. Ma le vedute del von Recklinghausen e dell'Holschewnikoff non ressero ad una critica dei fatti su cui poggiavano e quelle dell'Arnold parvero, forse, teoretiche eccessivamente. Però, meglio il Dallemagne, che attribuì la causa del male a centri trofici nutritivi sparsi per tutto il midollo spinale e constituenti come una specie di metamerismo nutritivo. Rotto, o disordinato, l'equilibrio di questi centri, interverrebbero anomalie di nutrizione, con formazione di sostanze anomale del ricambio materiale. L'organo ipofisario sarebbe come un emuntore. L'epitelio dell'ipofisi sarebbe omologo a quello renale. Le sostanze

anomale del ricambio, agirebbero su di esso provocandovi lesioni. Le lesioni dell' ipofisi riscontrate negli acromegalici sarebbero, dunque, secondarie.

Il Tikomiroff, più di recente, ha attribuito molta importanza ad alterazioni dei ganglì simpatici; ma su di un soggetto di 63 anni. E l'A. non ha ricordato che in questa età il quadro anatomico che egli ha notato costituisce, si può dire, la norma.

Al che aggiungo; che precursore della dottrina, si può considerare già forse il Magendie e che ad essa in certo modo inclinarono, poi, anche il Dercum, il Drechsfeld, il Lancereaux, il D'Abundo, il Pansini, il Breton e il Michaut.

Della ipotesi che attribuì al timo la patogenesi dell' acromegalia, sostenitore principale fu il Klebs. Per il quale la malattia sarebbe stata determinata: da una proliferazione di germi vascolari dagli endotelì dei follicoli del timo; da un distacco, da un passaggio in circolo e da un arresto, là dove le condizioni del circolo fossero convenienti, di piccole gemmule vascolari; da una proliferazione di queste gemmule e da una conseguente neoformazione di tessuto vascolare. L' acromegalia sarebbe, dunque, una vera angiomatosi. Ma l'A. stesso, tuttavia, convenne che le modificazioni periteliali ed i fenomeni vascolari non erano specifici e il reperto fu piuttosto l'osservazione bruta di un fatto di quel che non fosse una spiegazione.

D' altra parte, la persistenza del timo negli individui acromegalici apparve un segno troppo incostante e clinicamente troppo malfido. E però la dottrina del Klebs fu lasciata presto cadere.

Nè miglior sorte ebbe la dottrina del Freund e del Verstraeten per la quale l' acromegalia non sarebbe che una inversione della vita genitale. In certi individui, scrisse il Freund, lo sviluppo dell' organismo avviene in modo anomalo: o rimane in arretrato o sorpassa la media normale, nel tempo e nello spazio. Nel primo caso, si manifestano: l' infantilismo ed il nanismo; nel secondo, il gigantismo e l'acromegalia. Le deformità che ne resultano procedono concordi con disordini di sviluppo nell' evolvere della pubertà o con turbe sintomatiche nelle funzioni genitali; e divengono, poi, stabili procedendo da uno stesso ceppo e legate in modo enigmatico alla vita genitale.

A conforto della ipotesi, alla quale pure propendettero di recente il Monteverdi e il Torracchi, parve stare la frequenza, e non dico la costanza, onde sono negli acromegalici: ipotrofie, ipoplasie, ipoenergie dei genitali.

Ma altre parti della dottrina non sostennero la critica. E così parve una idea arrischiata, benchè ripresa più tardi dal Campbell, il considerare l' acromegalia un ritorno atavico all' antropoide.

Maggior numero di consenzienti ebbe, invece, la dottrina che riportò l'acromegalia ad una lesione dell' ipofisi, con una ipotesi enunciata originariamente dal Marie nella formula che segue: l' acromegalia è una distrofia sistematica, omologa al mixoedema, che sta a un organo a funzione trofica (ghian-

dola ipofisaria?) come il mixoedema e la cachessia strumipriva stanno alla ghiandola tiroidea.

La ipotesi fu così accetta che ebbe, tosto, un largo seguito. La frequenza onde la ipofisi apparve lesa negli acromegalici fu ritenuta come una prova. Tra ipofisi e acromegalia il rapporto sembrò indubbio e quando, spesso, non lo si vide, non si indagò perchè mancasse, ma si cercarono le cagioni per cui, essendoci, non apparisse.

Dalla ipotesi del Marie, altre sorsero numerose che invocarono, a volta a volta: una iperfunzione, una ipofunzione, o una funzione comunque abnorme della ghiandola ipofisaria. Ma io non posso, per esser breve, dilungarmi sopra ciascuna.

Dirò, soltanto, di due principali: della ipotesi del Tamburini e della ipotesi del Massalongo.

Il Tamburini, considerando che nel corso dell' acromegalia esistono due periodi: uno, primo, in cui succedono le iperplasie ossee (periodo di accrescimento) e un altro in cui avvengono fenomeni cachettici (periodo di stato), suppose, analogamente, da prima una iperfunzione della ghiandola ipofisaria con fenomeni iperplastici nel campo morfologico; da poi, una cessazione di qualsiasi attività, con degenerazione cistica, od anche neoplastica, di gran parte dell' ipofisi.

Il Massalongo, riportò, invece, la patogenesi del male ad un persistere in funzione della ghiandola ipofisaria oltre a un tempo in cui, di norma, dovrebbe esserne avvenuto un regresso involutivo, considerando l' acromegalia una forma particolare di gigantismo tardivo anomalo e toccando la questione tuttavia irresoluta, di una stretta parentela, anatomica e patologenica, tra gigantismo e acromegalia. Per il che sono a proposito i lavori del Marie, del Guinon, del Souza Leite, del Massalongo, del Dana, del Bromwel, dello Sternberg, del Dallemagne, dell'Hutchinson, del Brissaud e del Meige, del Matignon, del Buday e del Iacso, del Caselli, del Meige, del Launois e del Roy, dell'Achard e del Loeper, del Dufranc.

Ma la ipotesi dirò ipofisaria sulla patogenesi dell' acromegalia più che nel campo teoretico è combattuta nella prova dei fatti.

A dimostrare perchè la ghiandola non funzionasse, iperfunzionasse o funzionasse in modo anomalo, si invocarono dai più, alterazioni strutturali delle specie le più diverse. Ed, invero, la casistica anatomica della ipofisi nelle autopsie di acromegalici, o di soggetti presunti tali, è molto ricca, se non molto varia.

Cito: processi degenerativi (Langer, Fritsche e Klebs, Fratnich, Bonardi, Dana, Dallemagne, Comini, Finzi), gliomi o forme simili, (Bury, Pel, Gauthier, Fratnich), ipertrofie semplici od adenomatose, Marie e Marinesco, Cepeda, Boyce e Beadles, Thomas, Cattani, Boltz, Tamburini, Linsmayer, Murray, Dallemagne, Hansemann, Roxburgh e Collis, Schultze e Ioris, Brooks, Dalton, Furnivall,

Hunter, Shattock, Neal e Smith, Benda, Israel, Gadd, Cagnetto), adenomi (Henrot, Bailey, Marie, Somers, Holsti, Caselli, Mendel, Ferrand, Fränkel, Stadelmann e Benda, Paignez, Modena), linfadenomi (Brigidi, Claus e Van der Strick, Comini, Arnold, Sigurini e Caporiacco), sarcomi (Squances; Griffith, Uhtoff, Rolleston, Lodge, Ravaut, Pardo), sarcomi a grosse cellule (Dallemagne, Hansemann, Pineles, Strümpell), sarcomi a cellule rotonde (Caton e Paul, Roxburgh e Collis, Iohnston e Monro, Spiller, Mitchell Stevens, Baggio), angiosarcomi (Peckranz, Parona), sarcomi a fibro-cellule (Mossé e Daunic), sarcomi in degenerazione ialina (Wolff), o tumori, in genere, di varia specie, dei più dei quali non fu eseguito un esame al microscopio (Verga, Lancereaux, Tanzi, Thomson, Duchesneau, Asmus, Ferrario, Sternberg, Ramson, Worcester, Levy, Bourneville e Regnault, Filipello, Köster, ecc.).

Una casistica così ricca doveva essere, lo si intende, largamente suggestiva e il convincimento di un nesso causale tra lesione dell' ipofisi e cagíone effettiva del male ebbe tanto profonda radice che persino ci fu chi propose di ricorrere per la cura ad un intervento cruento, chirurgico, eseguendo la ipofisectomia. Ed il Caton, credo io per primo, e più recentemente in Italia il Giordano, suggerirono anzi, la tecnica del processo operativo nell' uomo; chè non erano applicabili, per ragioni evidenti per sè, i varî metodi suggeriti e impiegati dall' Horsley, dal Gley, dal Marinesco, dal Vassale e dal Sacchi, dal Gatta, dal von Cyon, dal Friedmann e dal Maas, dal Caselli, dal Lo Monaco e dal van Rymberck, dal Pirrone, dal Della Vedova, sperimentalmente, negli animali.

Una critica obbiettiva abbattè, pur tuttavia, od almeno, infirmò assai, l' opinione prevalente; chè intervennero due fatti a combattere il rapporto fra lesione ipofisaria e affezione acromegalica: la frequenza di lesioni della ghiandola ipofisaria senza sindrome acromegalica e, per converso, di acromegalie senza traccia di lesioni nella ghiandola ipofisaria. Cito solo qualche caso.

Acromegalie senza lesione della ghiandola furono descritte ad esempio: dal Friedreich, dall' Erb, dal Fraentzel, dal Pel, dall' Arnold, dal Sarbò, dal Dercum, dall' Holsti, dal Bonardi, dal Claus e dal Van der Stricht, dal Waldo, dal Pershing, dal Bregmann.

E il grande numero di altri casi diagnosticati: acromegalia (si confrontino a questo proposito le statistiche del Souza Leite, del Collins, del Tamburini, del Monteverdi e del Torracchi, del Pansini, dello Schütte, dello Sternberg, del Modena) ma descritti esclusivamente per la sindrome, dirò, clinica, forse lasciano pensare ad un fatto più frequente.

Pel contrario, nelle autopsie di soggetti non acromegalici, si notarono numerose alterazioni dell' ipofisi. Cito alcune delle più note.

Il Brodowski, l' Eppinger, l' Anders e il Cattel rilevarono la ghiandola distrutta o lesa per emorragie; il Beck per affezione tubercolare; l' Heslop, l' Harvey, il Beck, per cagione di un ascesso.

Il Loeb e l'Arnold, il Weigert, l'Eisenlohr, il Weichselbaum, il Ribbert, il Breitner, il Sibley, l'Hippel, il Kerr, il Wood, il Müller, riscontrarono nella ghiandola la presenza di un adenoma; il Weigert, il Barbacci, il Sokoloff, il Beadles, l'Hunter, di una gomma sifilitica; il Rosenthal, l'Hoffmann, il Petrina, l'Handford, l'Holsti, il von Bonsdorff e l'Homén, il Sutherland, il Fraser, di un sarcoma; il Woolcombe, di un psammoma; l'Heusser, di un linfosarcoma; il Levy, di un sarcoma a cellule rotonde; il Walton e il Cheney di un angiosarcoma; il Cagnetto, di un sarcoma teleangectasico; l'Agostini, di un fibrosarcoma melanotico.

Lo Zenker, il Weichselbaum, il Kerr, il Langer, il Wolff, vi descrissero fenomeni di spiccata degenerazione cistica; il Weichselbaum e il Shaw, un lipoma; il Beck e il White, un teratoma; il Bowlby e l'Anderson, un angioma; il Wodder e il Thornburn, il Wills, il Packard, il Lawrence, ipertrofie semplici; il Roscioli, un adenocarcinoma; il Leclerc, l'Andry, il Reymond, il Targett, un tumore epiteliare.

Cui, ancora, bisogna aggiungere: l'atrofia vista dal Ponfick, la mancanza (?) in un caso del Boyce; la distruzione vista dal Comini e qualche altro caso di neoplasia, comunicato dal Lancereaux, dal Burr e dal Riesmann, dal Babinski, dal Morselli, dal Fröhlich, dal Minelli, ecc.

Ma pure escluso che la lesione ipofisaria degli acromegalici potesse avere significato di efficiente patogenetico, rimanevano pur due questioni: la frequenza della lesione ipofisaria negli acromegalici e la prevalenza nella casistica di un tipo anatomico su tutti gli altri; o cioè: dell'ipertrofia semplice, cui susseguono, poi, per numero, l'adenoma ed il sarcoma nella forma più frequente di sarcoma parvicellulare, a piccole cellule rotonde.

Per le ragioni che ho detto sopra, io non posso dilungarmi nell'esame della questione. Dirò soltanto che i due quesiti furono ritorti in argomenti e che per essi si va, oggimai, diffondendo il convincimento che la lesione dell'ipofisi sia un fenomeno secondario.

Sono, tra gli altri, di questa opinione: l'Arnold, il Tanzi, il Tikomiroff, l'Hansemann, lo Spiller, il Pansini, il Boettiger, il Bregmann, il Vassale, il Carbone, il Cagnetto.

E per di più, ora i sostenitori di una ipotesi, che non è nuova, ma che ha trovato, ora, il suo cammino, spiegherebbero anche la genesi secondaria del fenomeno ammettendo nella lesione: in primo tempo, una ipertrofia per aumento di lavoro ed in via subordinata, poi, fenomeni iperplastici, o talora, metaplastici, progressivi e regressivi.

Questa è, in fondo, l'opinione di coloro che ritengono il processo acromegalico un disordine del ricambio ed una autointossicazione per veleni di specie endogena.

Il più forte sostenitore dell'ipotesi è lo Strümpell, per il quale l'acro-

megalia risulterebbe in ultima analisi da una condizione anormale endogena: o sia, sarebbe una malattia del ricambio materiale, conducente a turbe gravi nei processi di accrescimento, a disordini funzionali (glicosuria, asessualismo) ed in via coordinata, a lesioni dell'ipofisi. E questa ipotesi fu condivisa di recente pure dal Bregmann.

Io non entro nella questione.

Ma dirò che veramente l'opinione che la lesione della ghiandola ipofisaria sia un fatto secondario ha per sè molte ragioni.

Prima di tutto non la combattono i molti casi di acromegalici, o di soggetti presunti tali, con la ghiandola inalterata. Potrebbe darsi che ciò dipendesse: o dall'inizio recente del male, o da condizioni della ghiandola in sè, o da funzioni suppletive qualsiansi da parte di ghiandole, dirò, similari.

Ad esempio, è ancora aperta la questione di una supplenza tra la ghiandola ipofisaria e la ghiandola tiroidea. Per il che sono, tra i molti, i lavori del Rogowitsch, dello Stieda, del Tizzoni e del Centanni, del Pisenti e del Viola, dell'Horsley, dello Schönemann, del Leonhardt, dell'Hofmeister, del Burchardt, del Rosenblatt, del de Coulon, dello Schnitzler e dell'Ewald, dello Schiff, del Comte, del von Cyon, del Caselli ed, in parte, altre mie ricerche con le quali ho dimostrato che iniezioni di nucleoproteide o di succo di ipofisi e di nucleoproteide o di succo di tiroide si comportano ugualmente nei riguardi della funzione della ghiandola ipofisaria.

Ma, tornando all'argomento, hanno, invece, per me, un valore: la frequenza di ipertrofie secondarie della ipofisi in malattie da ricambio alterato (per esempio, nel mixoedema, come videro il Ponfick e il Vassale); la prevalenza di forme ipertrofiche, o, quando meno, adenomatose, nelle ipofisi degli acromegalici; la prevalenza negli adenomi di quelle forme cellulari specifiche che tra le varie dell'ipofisi corrispondono ad elementi in maggiore attività funzionale, come ha dimostrato l'impiego di metodi istologici appropriati nelle ricerche del Tamburini, del Comini, del Caselli, del Benda, del Cagnetto.

Nè, in fine, mi paiono senza valore certi reperti ottenuti da me investigando per tutt'altro fine la istologia dell'ipofisi in animali a biologismo normale e in animali a biologismo alterato.

Onde lascio qualche altra ipotesi: quelle ad esempio del Labadie, del Lagrave e del Duguy, su una diatesi acromegalica o del Pineles, su una malattia delle ghiandole vascolari sanguigne e riporto, senz'altro più, il resultato delle mie esperienze.

Solamente, per incidenza, dirò che l'ipotesi del Pineles fu condivisa più di recente dal Mendel e dal Lorand e che per essa l'acromegalia avrebbe sempre la sua cagione in lesioni dell'ipofisi e il diabete, il mixoedema, il cretinismo, il morbo del Basedow, l'acromegalia, sarebbero tutte malattie sorelle come quelle che dipenderebbero da lesioni delle ghiandole così dette vascolari sanguigne.

Riassumo per sommi capi.

Ho studiato comparativamente l'anatomia microscopica e la istologia dell'organo, nel bove, nel vitello, nell'agnello, nel cane, nel gatto, nel coniglio, nella cavia, nel piccione, nel ratto, nel topo. Scegliendo, naturalmente, animali di vario sesso e di varia età.

Per l'anatomia microscopica ho impiegato i più dei metodi comuni della tecnica, salvo, spesso, qualche lieve modificazione ed ho insistito particolarmente sul vecchio metodo con l'eosina e l'ematossilina perchè è noto che sulla proprietà di assumere a preferenza l'uno o l'altro dei due colori si distinsero specie diverse di cellule ipofisarie (cellule eosinofile e cellule cianofile). Ma i reperti che ho ottenuto non importano nel caso presente.

Per l'istologia ho impiegato i metodi dell'Heidenhain, del Biondi, dell'Ehrlich, dell'Altmann, del Benda, del Galeotti. E per essi io sono venuto a queste conclusioni: che nella porzione epiteliare dell'ipofisi non esistono che cellule di un sol tipo, a funzione nettamente secretoria; chè le così dette cellule cromatofile e cromatofobe, eosinofile e cianofile, alizarinofile, siderofile o che so io, non sono che le medesime in diversi momenti della loro funzione; che le stesse cellule elaborano due specie di secreto, una a tipo di plasmosomi, l'altro a tipo granulare; che, in fine, il secreto a tipo di plasmosomi ha tendenza a fondersi in masse omogenee od un po' granulose e costituisce da solo la così detta sostanza colloide; che il secreto a tipo di granuli conserva sempre, inalterata, una propria individualità elementare. E la prima delle conclusioni fu confermata di recente da ricerche del Morandi.

Ma stabilito così il tipo normale della cellula ipofisaria, ed esclusa per una serie di ricerche, che non ripeto, la influenza della ghiandola sul trofismo in generale, ho studiato la influenza sulla funzione propria dell'organo di varie specie di intossicazioni, acute e croniche, per veleni endogeni e per veleni esogeni.

Per provocare intossicazioni per veleni, come ho detto, endogeni, ho ricorso ad un metodo semplice; o cioè all'allacciatura rispettivamente dell'intestino, dell'uretere, del coledoco.

Per provocare intossicazioni per veleni, invece, esogeni, ho iniettato: o tossina difterica o, più volte, siero di sangue di anguilla.

Ho allacciato l'intestino a 15 animali, 9 cani e 6 conigli. In 5 cani e 3 conigli ho eseguito una allacciatura totale, con una piccola cravatta per non ledere la sierosa; in 4 cani e 3 conigli, ho eseguito una allacciatura parziale. Ho seguito fino a morte 4 animali ad allacciatura totale; ho sacrificato gli altri 4 ed i 7 ad allacciatura parziale, a tempi diversi dall'operazione.

Ho transfuso a 6 animali [4 cani (2, 4, 8, 10 cmc.) e 2 conigli (2, 5 cmc.)] il siero di sangue rispettivamente di 4 cani e 2 conigli a intestino completamente allacciato.

Ho allacciato l'uretere [allacciatura bilaterale] a 12 animali: 6 cani e

6 conigli, parte dei quali ho seguito sino a morte e parte, invece, ho sacrificato a vario tempo dall'operazione.

Ho transfuso a 4 animali normali [2 cani (8, 10 cmc.) e 2 conigli (2, 5 cmc.)] il siero di sangue rispettivamente di 2 cani e 2 conigli a uretere completamente allacciato.

Come appendice, ho eseguito a 2 cani e a 6 conigli inoculazioni endovenose, endoperitoneali, sottocutanee, di orina filtrata, di uomo, normale.

Come segue nella tabella:

Animale	Sesso	Peso	Inoculazione	Quantità	Ucciso dopo
Cane	maschio	kg. 6,950	endovenosa	cmc. 5	55′
»	»	» 13	endoperitoneale	» 5	1 h. 45′
Coniglio	»	» 1,750	endovenosa	» 1	55′
»	femmina	» 1,600	»	» 2	1 h. 45′
»	»	» 1,850	endoperitoneale	» 2	1 h. 5′
»	»	» 1,700	»	» 5	2 h.
»	maschio	» 1,850	sottocutanea	» 2	2 h.
»	femmina	» 1,650	»	» 5	6 h.

Ho allacciato il coledoco a 6 cani e 6 conigli sacrificando gli animali di esperimento a vario tempo dall'operazione.

Per provocare intossicazioni esogene mi sono giovato, come ho già detto, di tossina difterica e di siero di sangue di anguilla.

Per la tossina difterica, ho sperimentato sulle cavie, usando di un materiale che al saggio di controllo mi uccideva 300 grammi di cavia in dose di 0,1 cmc.

Ho provocato intossicazioni acute ed intossicazioni croniche.

Ho sperimentato su sedici animali così ripartiti:

Inoculazione della dose + in:

1 volta.. animali 4
4 volte (intervalli rispettivi: 12–18–24 ore).................. animali 4

Inoculazione della

(Dose +) × 2 in 12 volte (intervalli: massimo 48h., minimo 16h.) animali 4
(Dose +) × 3 in 24 volte (intervalli: massimo 54h., minimo 36h.) animali 4

Ho raccolto il siero di sangue di anguilla secondo il metodo suggerito dal Mosso. Ho sperimentato con materiale che alla prova di controllo mi ha dato i seguenti resultati:

Cane.....(kg. 5.12); cmc. 0,10-0,25 (nelle vene); morte in 1',10''-1',30''
Coniglio.(kg. 1.500); cmc. 0,4-0,6 (nelle vene); morte in 2',30''-3',5''

O sia, specificando:

Animale	Sesso	Peso	Numero delle inoculazioni	Frazioni di dose + inoculate rispettivamente		Intervallo tra le inoculazioni		Tempo tra la ultima inoculazione e l'uccisione
				massima	minima	massimo	minimo	
Cane	maschio	kg. 5	2	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{5}$	2 h.	4 h.	6 h.
»	femmina	» 12	4	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{2}$	6 »	8 »	12 »
»	maschio	» 8,200	6	$\frac{1}{7}$	$\frac{1}{2}$	8 »	12 »	12 »
»	»	» 6,500	8	$\frac{1}{9}$	$\frac{1}{2}$	6 »	12 »	14 »
Coniglio	»	» 1,850	2	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	4 »	8 »	6 »
»	femmina	» 1,600	4	$\frac{1}{12}$	$\frac{1}{2}$	8 »	10 »	12 »
»	»	» 1,750	6	$\frac{1}{18}$	$\frac{4}{9}$	6 »	12 »	12 »
»	»	» 1,800	8	$\frac{1}{24}$	$\frac{1}{3}$	6 »	24 »	18 »
»	maschio	» 1,650	10	$\frac{1}{11}$	$\frac{1}{2}$	6 »	12 »	18 »
»	»	» 1,800	12	$\frac{1}{13}$	$\frac{1}{2}$	8 »	12 »	16 »

Nella esposizione sistematica che ho fatto altrove dei miei reperti, ho riassunto, caso per caso, le apparenze onde le cellule ipofisarie rispondevano allo stimolo.

Ora, non faccio che riassumere le conclusioni più generali.

Innanzi tutto, non esistono differenze sostanziali, nei rapporti con la funzione della ghiandola ipofisaria, tra veleni di specie endogena e veleni di specie esogena. Provocando intossicazioni per assorbimento di veleni endogeni o per iniezione di veleni esogeni, sottocute, nelle vene o nel cavo peritoneale si determinano fenomeni differenti, spesso, per grado, ma gli stessi

per qualità ed, in fondo, di due specie: o sia fenomeni di eccitazione e fenomeni di esaurimento nelle funzioni di secrezione della ghiandola ipofisaria.

Questo aumento e diminuzione (eccitazione ed esaurimento) dei fenomeni secretori si riferiscono allo stesso modo tanto al tipo di secrezione a carattere granulare quanto all'altro per plasmosomi. E si deducono per due maniere: per il rapporto proporzionale nel parenchima della ghiandola tra le cellule in iperfunzione e le cellule in ipofunzione e per il grado funzionale delle cellule singolarmente quale è facile dedurre dal reperto al microscopio; chè per quanto di estensione si controlli della ghiandola per altrettanta sono cellule turgide, grosse, stipate di granuli e di plasmosomi; e in molte cellule, secrezioni con un tipo tumultuoso, con granuli grossi e granuli fini e plasmosomi di varie forme; e frequenti conglomerati in accumulo degli uni e degli altri; e grossi accumuli di materiale dei due tipi di secrezione al di fuori delle cellule, negli spazî tra un acino e l'altro.

Ma per usare di un certo metodo seguirò come criterio generale sistematico il grado vario cui può giungere ogni singola intossicazione.

Nelle forme dirò acute (veleni endogeni e veleni esogeni) bisogna distinguere, principalmente, due evenienze più comuni: o la intossicazione conduce a morte in un periodo molto breve od evolve con i suoi fenomeni in un periodo abbastanza lungo.

Sono il tipo del primo caso: le intossicazioni per sangue di anguilla. Sono il tipo del secondo: le intossicazioni per tossina difterica o per allacciatura degli ureteri.

Nel primo caso, il reperto utile è, di norma, poco assai. L'istologia dell'ipofisi differisce ordinariamente poco dalla solita normale.

Nel secondo, è peculiare un aspetto generale di elementi in esaurimento per le cellule epiteliari del parenchima ipofisario. Ma l'aspetto non ha per sè alcun carattere particolare. Sono le solite cellule gonfie, col nucleo grosso, a vescicola, vuoto e il protoplasma ridotto a un velo, spesso interrotto da vacuoli ampî o sprovveduto, o, comunque, assai povero di materiali di secrezione, così di granuli che di plasmosomi.

Il che si intenda per il reperto negli animali venuti a morte. Ed aggiungendo, una volta per sempre, che in questo caso bisogna raccogliere il materiale che serve allo studio quanto è possibile poco dopo la morte; chè se si lasciano trascorrere più di 4 o di 6 ore tra la morte dell'animale e la presa del materiale è difficile ottenere dall'impiego di una tecnica fine resultati che non lascino qualche dubbio all'osservazione.

Calcolando con una media sperimentale il tempo massimo necessario per uccidere un animale di una data specie, di un dato sesso, di una data età, di un dato peso, con una data intossicazione, di una forma a decorso acuto ma, comunque, non molto rapida (allacciatura dell'uretere) ho ottenuto costantemente un complesso di reperti, similari od integrantisi che ho distinto nei protocolli con la sigla + Tm., indicando con essa, appunto, il tempo massimo intercorrente fra l'intervento sperimentale e la morte dell'animale.

Sacrificando, poi, più soggetti, di uguale specie, di uguale sesso e, per quello che era possibile di uguale peso e di uguale età, a vario tempo fra l' intervento operativo sperimentale e il + Tm approssimativo, ho ottenuto tutta una serie $\left(\frac{+\,Tm}{2}, \frac{+\,Tm}{3} \cdots\cdots \frac{+\,Tm}{x}\right)$ nella quale era possibile di seguire, nei riguardi della ghiandola, tutto il corso dei fenomeni dal principio dell' intossicazione alla morte dell' animale.

Confrontando i reperti singoli, sono giunto alle conclusioni:

a) *Col principio dell' intossicazione coincide costantemente un aumento nella ghiandola di fenomeni secretorî* — b) *questo aumento di secrezioni si continua e progredisce parallelo con il quadro sintomaticò obbiettivo, onde evolve l' intossicazione, sino a un massimo che risponde all' insorgere dei fenomeni sintomatici premortali* — c) *da questo punto incomincia, invece, l' apparenza nelle cellule di fenomeni di esaurimento, che raggiungono il loro massimo nella ghiandola ipofisaria degli animali venuti a morte.*

Nelle forme intossicative croniche (allacciatura parziale dell' intestino) questo fatto si manifesta con una forma ancor più evidente; chè il tempo maggiore fra l' intervento operativo sperimentale e il + Tm rilevato, permette uno studio più minuto e completo per maggior numero di casi di $\frac{+\,Tm}{2 \ldots\ldots x}$.

Il fenomeno nel suo complesso, come fatto funzionale non presènta, in ogni modo differenze sostanziali, poi che avvengono ugualmente: un aumento di secrezioni in rapporto con l'inizio del processo di intossicazione, un aumento progressivo parallelo tra l' evolvere dei fenomeni sintomatici e dei fenomeni secretorî sino a un massimo corrispondente all' insorgere dei sintomi del periodo premortale, un apparire da questo punto nelle cellule della ghiandola di caratteri istologici di elementi in esaurimento ed un progresso delle apparenze sino a un massimo che si riscontra nelle cellule ipofisarie degli animali venuti a morte. Ma nelle forme intossicative croniche, prolungate per lungo tempo, esiste pure un altro fatto; ed è questo principalmente che a me pare degno di nota. Voglio dire: *una ipertrofia ed insieme una iperplasia della ghiandola ipofisaria.*

Pur essendo certamente d' accordo col Tizzoni e col Centanni che una valutazione del volume dell' organo non può avere grande valore per le molte varietà individuali; pur restando molto scettico nei riguardi dell' Herdlicka che desumeva il volume dell' organo dai diametri della sella turcica e nei riguardi dell' Hofmeister che pesava a decimi di milligrammo ipofisi fresche di animali morti, io tuttavia posso affermare che *in animali sacrificati dopo 28-33-60-90 giorni di allacciatura intestinale incompleta esisteva costantemente una ipertrofia della ipofisi.* Il che si poteva dedurre bene col sussidio di due modi: per la valutazione grossolana, obbiettiva, del volume complessivo dell' organo, ma questo è un metodo che ha poco valore, e per l' esame al microscopio di sezioni dell' organo *in toto* con un metodo assai migliore e che rileva analiticamente i caratteri dell' iper-

trofia così negli aggregati cellulari più semplici che nelle cellule singolarmente.

I caratteri morfologici che dimostrano l'ipertrofia sono i soliti per ogni modo, e sopra di essi non mi dilungo.

Dirò, invece, di un altro fatto. O sia di *cellule in scissione diretta e di cellule in cariocinesi. Quelle, sempre in minoranza, queste, invece, in prevalenza nella forma più comune di cariocinesi tipica o nelle altre un po' più rare di cariocinesi comunque atipiche (multipolari, asimmetriche, ecc.).*

Anche sugli intimi particolari morfologici di questi reperti non insisto per brevità. A me pare sufficiente rilevare la presenza di fenomeni iperplastici nelle cellule della ipofisi aggiungendo che l'esame ripetuto in animali di controllo, nelle identiche condizioni per la specie, per il sesso e sopra tutto per l'età, esclude netto che il reperto possa non essere conseguenza della prova sperimentale.

Altre note sperimentali dopo questa più notevole hanno forse meno interesse o comunque un interesse direi quasi subordinato. Tali sono per esempio: una azione come sommata di più dosi molto refratte di veleni di specie esogena iniettate a intervalli brevi e una *azione stimolante sui fenomeni secretorî delle cellule ipofisarie provocata per transfusione, entro il circolo, di siero di sangue di animali intossicati per via acuta o per via cronica, con veleni di specie endogena o con veleni di specie esogena.*

E altri fatti che non riporto.

Questo, dunque, il fatto bruto: *ogni qual volta si determini un disordine del ricambio, provocando intossicazioni, per veleni endogeni o per esogeni, si determina del pari uno stimolo funzionale sulla ghiandola ipofisaria e se lo stimolo dura a lungo, la comparsa, in secondo tempo, di ipertrofie ed iperplasie nel parenchima ghiandolare.*

Ma se questo è considerevole come fatto biologico per decidere sulla incognita funzionale della ghiandola, ha pur anche, a mio parere, un notevole interesse per tratteggiare meglio qualche cosa sulla patogenesi della acromegalia.

Caduta l'ipotesi che ho detto del Klebs, caduta l'ipotesi del Freund e del Verstraeten, ridotta l'ipotesi del Recklinghausen e dell'Holschewnikoff soltanto ad ammettere un substrato nervoso nei fenomeni varî distrofici, scossa oggimai dalle fondamenta la dottrina ipofisaria, l'acromegalia va rivelandosi nel meccanismo della sua patogenesi una malattia assai più complessa di quello che non paresse. Allo stesso modo che l'anatomia patologica, studiata non pur sullo scheletro ma nella cute e nelle sue formazioni; nei muscoli; nei grandi sistemi: circolatorio, respiratorio e digerente; nei visceri; nei genitali; nelle ghiandole linfatiche e vascolari sanguigne; nel sistema nervoso, ecc., ha dimostrato una varietà così grande di lesioni grossolane e minute da estendere ad estremi larghissimi i confini del proprio campo.

E si veggano a questo proposito i riassunti molto bene fatti dello Sternberg e del Schütte.

Però rimangono ancora in campo due ipotesi principalmente che integrandosi a vicenda constituiscono la così detta dottrina autotossica dell'acromegalia. La patogenesi del processo morboso sarebbe, dunque, per essa, un alterato ricambio e la lesione dell' ipofisi un fenomeno secondario.

Ora bene : a me veramente pare che tra il meccanesimo così presupposto e il meccanesimo sperimentale provocato con le mie prove, esista, in fondo, similitudine.

L' ipertrofia e l' iperplasia delle ipofisi dei miei animali io la vedo morfologicamente la stessa, con le debite proporzioni, delle iperplasie ed ipertrofie rilevate nei più dei casi dalle autopsie degli acromegalici. Certo, i reperti recentemente ottenuti nelle ipofisi degli acromegalici con l'uso di metodi istologici delicati e appropriati, ribadiscono il convincimento e ad esempio quelli del Benda io li trovo coincidere con i miei, perfettamente.

E poi bisogna tener conto di un fatto : la durata nei miei animali del periodo di intossicazione non ha sorpassato, per ora, mai un periodo di 90 giorni.

Nei soggetti acromegalici la durata dovrebbe essere, si capisce, ben più lunga. E non potrebbe ciò concorrere a spiegare anche perchè i fenomeni iperplastici si tramutino, talvolta, in fenomeni metaplastici ?

Ma su questo non insisto.

Resterebbe ora, invece, piuttosto la questione di una equipollenza tra il ricambio materiale alterato dei soggetti acromegalici e il ricambio materiale degli animali autointossicati. Ma il concludere è difficile.

Le ricerche sul ricambio materiale degli acromegalici sono ancora molto scarse o, comunque, non hanno dato resultato gran che notevole.

In gran numero di casi è stato visto una glicosuria. Ma non sempre si può escludere o che il fenomeno dipenda da qualche altro organo leso (pancreas?) o che non sia piuttosto anch'esso un fenomeno secondario (pavimento del IV ventricolo?). Cito, comunque, le glicosurie osservate dal Rosenthal, dal Marie, dal Guinon, dall'Erb, dal Bury, dal Möbius, dallo Schlesinger, dal Panas, dal Pineles, dal Ramson, dall'Haskovec, dal Kalindero, dal Dallemagne, dal Lancereaux, dal Marinesco, dal Levy, dall'Hansemann, dall'Uthoff, dal Dalton, dal Rolleston, dallo Strümpell, dallo Chvosteck, dal Buday e dal Jacso, dall'Achard e dal Loeper, dal Breton e dal Michaud, dal Bregmann, dal Rudisch, dal Caselli, dal Fränkel, dallo Stadelmann e dal Benda, dal Launois e dal Roy, dallo Schäfer, dal Modena, ecc.

Altri, invece, hanno osservati altri sintomi notevoli. Così lo Chvosteck, ad esempio, osservò una emoglobinuria; il Levy, una peptonuria; lo Sternberg, un'acetonuria; il Bayer, un'ossaluria; il Ruttle, il Duchesneau, il Renaut, il Modena una fosfaturia; il Magnus un aumento nei fenomeni di ossidazione; il Fournier, un aumento dell' acido urico, dell' azoto e dell' urea e una diminuzione della calce eliminata; il Boltz, una idrobilirubinuria, l'Hunter, il Dalton, il Labadie e il Lagrave e il Degny,

il Fränkel, lo Stadelmann e il Benda, il Launois ed il Roy, il Modena, un' albuminuria e sintomi di nefrite. Ma anche per questo rimane il dubbio manifestato per le glicosurie.

Nè le ricerche più complete eseguite dal Tauszk e dal Vas, dallo Schlesinger, dal von Moraczewski, dall' Edsall e dal Miller conclusero gran che più, riferendosi presso che soltanto alle oscillazioni dell' azoto, della calce (CaO) e del fosforo (P_2O_5), con resultato spesso discorde.

Onde è lecito lamentare che lo studio del ricambio nei soggetti acromegalici sia ancora, per la gran parte, uno studio da compire.

Ed in esso è, forse, pure, molta parte della questione. E per esso, forse, il problema patogenico dell' affezione potrebbe volgere di un largo passo ad un probabile risolvimento.

Ma, per ora, la patogenesi del processo acromegalico anche per questo rimane oscura. Onde in mezzo a tanta incertezza il reperto delle mie esperienze mi è sembrato un contributo.

Esso non taglia, certamente, tutto il nodo della questione. Ma tratteggia in certo modo qualche singolo particolare.

E come tale mi è sembrato prezzo dell' opera comunicarlo.

Bibliografia.

ABUNDO (D'), Manicomio moderno, XII, 3, 6 (1896).

ACHARD et LOEPER, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1900, 4.

AGOSTINI, Rivista di patologia nervosa e mentale, Vol. IV, 4 (1899).

ANDERS and CATTEL, Journal of nervous and mental disease, XVII, 1 (1892).

ANDERSON, Brain, IX, pag. 385 (1886).

ANDRY, Lyon médical, LIX, 38 (1888).

ARNOLD, Virchow's Archiv, LVII, 2 (1873); Ziegler's Beitr., X, 1 (1891); Virchow's Archiv, CXXXV, 1 (1894).

ASMUS, Schlesische Gesellsch. für vaterl. Cultur, 4 nov. 1892; Gräfe's Archiv, 1893.

BABINSKI, Société de Neurologie, 7 juin 1900.

BAILEY, Pathol. rep. of Columbia Univ. Coll., 1898.

BAGGIO, Rivista veneta di scienze mediche, 1903, fasc. 3-5.

BARBACCI, Lo Sperimentale, 1891, pag. 364.

BAYER, LXVI Versammlung der deutsch. Naturf., und Aertzte. Wien, 1894.

BEADLES, Transactions of the Pathological Society, XLVIII. 1 (1897).

BECK, Zeitschrift für Ophthalm., IV, 3, 4 (1834); Zeitschrift für Heilkunde, IV, 5, 6 (1883).

BENDA, Berliner klin. Wochenschrift, XXXVII, 52 (1900).

BOETTIGER, Münchener medic. Wochenschrift, XLVI, 51 (1899).

BOLTZ, Hamburg. Staatskrankenanst., III, s. 250 (1894).

BONARDI, Archivio italiano di clinica medica, XXXII, 2 (1893).

BONSDORFF (VON) und HOMEN, Neurolog. Centralblatt, XII, s. 391 (1893).

BOURNEVILLE et REGNAULT, Bulletin de la Société anatomique de Paris, 1896.

BOWLBY, Transactions of the Pathological Society, XXXVI, 35 (1885).

BOYCE and BEADLES, Journal of Pathologie, I, pag. 359 (1893).

BREGMANN, Zeitschrift für Nervenheilkunde, XVII, 5, 6 (1900).

BREITNER, Virchow's Archiv, XCIII, 1 (1883).

BRETON et MICHAUT, Gazette des Hôpitaux, LXXIII, 142 (1900).

BRIGIDI, Accademia medico-fisica fiorentina, 1877.

BRISSAUD, Revue neurologique, I, 3, 4 (1893).

BRISSAUD et MEIGE, Journal de médecine, 25 janvier 1895; Iconographie de la Salpêtrière, 1897, 6.

BRODOWSKI vedi BARBACCI.

BROMWELL, Edinburg medical Society, 6 december 1893.

BROOKS, New York medical journal, LXV, 13 (1897).
BUDAY und IACSO, Deutsch. Archiv für klinische Medicin, 1898, s. 385.
BURCKHARDT, Revue médic. de la Suisse romande, XV, pag. 341 (1895).
BURR and RIESMANN, Journal of nervous and mental disease, 1899, 1.
BURY, British medical journal, I, 1179 (1891).
CAGNETTO, Virchow's Archiv, CLXXVI, s. 115 (1904).
CAMPBELL, Transactions of the Clinical Society of London, 1890, pag. 257; North West London Clinical Society, 12th dec. 1894; British medical journal, I, 81 (1898).
CARBONE, Gazzetta medica italiana, 1902.
CASELLI, Rivista sperimentale di freniatria, XXVI, pag. 468 (1900); Studi anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della glandola pituitaria. Reggio Emilia, 1900.
CATON, British medical journal, 1893, n. 1722.
CEPEDA, Revista balear de sciencia médica, 1892.
CHVOSTECK, Wiener klinische Wochenschrift, XII, 44 (1899).
CLAUS, Société médic. de Gand, LXIX, pag. 281 (1890).
CLAUS e VAN DER STRICHT, Société médic. de Gand, 1893, n. 71.
COLLINS, Journal of nervous and mental disease, 1892, n. 1-2.
COMINI, Archivio per le scienze mediche, XX, 21 (1896).
COMTE, Ziegler's Beitr., XXIII, 1 (1898).
COULON (DE), Virchow's Archiv, CXLVIII, s. 53 (1897).
CYON (VON), Pflüger's Archiv, LXX, 3-6; LXXI, 9-10; LXXII, 11-12; LXXIII, 10 (1898).
DALLEMAGNE, Archives génér. de médecine expériment. et d'anatomie pathologique, VII, 5 (1895).
DALTON, Pathological Society of London, XLVIII (1897); XLIX (1898).
DANA, Journal of nervous and mental disease, XVIII, pag. 725 (1893).
DERCUM, American journal of medical sciences, CV, 3 (1898).
DRECHSFELD, British medical journal, 1894, I, 4.
DUCHESNEAU, Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie. Paris, 1892.
DUFRANC LAUNOIS et ROY, Société médicale des Hôpitaux, 8 mai 1903.
EDSALL and MILLER, Medical News, II, 120 (1903).
EISENLOHR, Virchow's Archiv, LXVIII, 3 (1876).
EPPINGER, Prager Vierteljahreschr., II (1875).
ERB, Deutsches Archiv. für klin. Medicin, XLII, pag. 295 (1888); LXII Versammlung der Naturf. und Aerzte, 1890.
FERRAND, Revue neurologique, 1903.
FILIPELLO, Annali di Freniatria, vol. XII.
FINZI, Bullettino per le scienze mediche, VII, 8 (1897).
FOURNIER, Acromégalie et troubles vasculaires. Paris. 1896.
FRÄNKEL STADELMANN und BENDA, Deutsche medicinische Wochenschrift, XXVII, 31-33 (1901).
FRASER, Glasgow medical journal, I, pag. 212 (1898).
FRATNICH, Rivista veneta di scienze mediche, 1892.
FREUND, Naturwiss. und med. Verein in Strassburg, 9 nov. 1888; Volkmann's Sammlung klin. Vortr., 1889, No. 329.
FRIEDMANN und MAAS, Berliner klinische Wochenschrift, XXXVII, 52 (1900).
FRIEDRICH, Virchow's Archiv, XLIII, 83 (1868).
FRITSCHE und KLEBS, Ein Beitrag zur Pathol. des Riesenwuchses. Leipzig, 1884.
FRÖHLICH, Wiener klinische Rundschau, XV, 47-48 (1901).
FURNIVALL, Pathological Society, XLIX, 204 (1898).
GADD, Finska läkaresalsk. Handl., 1902.
GATTA, Gazzetta degli Ospedali, XVII, 146 (1896).
GAUTHIER, Progrès médical, 1890, n. 24.
GIORDANO, Compendio di chirurgia operativa italiana. Torino, 1898.
GLEY, Compt. rend. de la Société de Biologie, 19 décembre 18 1; Archives de Physiologie, XXIV, pag. 311 (1892).
GRIFFITH, British medical journal, 1895, II.
GUERRINI, Lo Sperimentale, 1904, n, 5.
GUINON, Gazzette des Hôpitaux, 1889, pag. 1161; Nouv. Icon. de la Salpêtrière, III, pag. 160 (1890).
HANDFORT, Brain, XV, pag. 463 (1892).
HANSEMANN, Berliner klinische Wochenschrift, 1897, No. 30.
HARVEY, Dublin Quarterly journal of medical sciences, XX, 220 (1855).
HASCOVECK, Revue de médecine, 1893, pag. 237; Wiener klinische Rundschau, 1895, pag. 257.

HENROT, Notes de clinique médicale. Reims, 1877-1882.
HESLOP, Dublin Quarterly journal of medical sciences, VI, 466 (1848).
HEUSSER, Virchow's Archiv, CX, 1 (1887).
HIPPEL, Virchow's Archiv, CXXVI, s. 124 (1891).
HOFMANN, Virchow's Archiv, XXIV, 5-6.
HOFMEISTER, Fortschritte der Med., X, 121 (1892); Beitr. zur klin. Chir., XI, 441 (1894).
HOLSCHEWNIKOFF, Virchow's Archiv, CXIX, 1 (1890).
HOLSTI, Zeitschrift für klinische Medicin, XX, 4-6 (1892); Neurol. Centralblatt, XII, s. 424 (1893).
HORSLEY, Proc. r. Soc. of London, 11th dec. 1884; British medical journal, I, 1885; Brown Lect., I (1886); Proc. r. Soc. of London, 7th jan. 1886; Int. Beitr. zur wiss. Med., 1891.
HRDLICKA, Archives of neurology and psychopathology, 1899, pag. 679.
HUNTER, Pathologycal Society, XLIX. pag. 246 (1898).
HUTCHINSON, Arch. of Surg., 1890, pag. 206; American journal of medical sciences, 1895, II; New York medical journal, LXXIII, 3 (1900).
ISRAEL, Virchow's Archiv, CLXIV, 2 (1901).
JOHNSON and MONRO, Glasgow medical journal, L, 2, 112 (1898).
KALIDERO, Roumanie médicale, III, 3 (1894).
KERR, British medical journal, 1890, II; Lancet, 1891, I.
KÖSTER, Hygiea, 1902.
LABADIE LAGRAVE et DUGUY, Archives générales de Médecine, I, 2 (1899).
LANCEREAUX, Société anatomique de Paris, XXXIV, 105 (1859).
LANGER, K. Akad. der Wissensch., XXXI, 1 (1872); Zeitschr. f. Heilk., 1892.
LAUNOIS et ROY, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1903, n. 3.
LAWRENCE, Pathological Society of London, L, 202 (1899).
LECLERC, Revue de médecine, 1877, pag. 977.
LEONHARDT, Virchow's Archiv, CXLIX (1897).
LEVY, Ein Beitrag zur Casuistik der Hypophysistumoren, 1890.
LINSMAYER, Wiener klinische Wochenschrift, VII, 16 (1894).
LOEB und ARNOLD, Virchow's Archiv, LVII, 2 (1873).
LODGE, British medical journal, 28th july 1900.
LO MONACO e VAN RYMBERCK, Rendiconti dell' Accademia dei Lincei, X, 5-7 (1901); Rivista mensile di neuropatologia, 1901, 10.
LORAND, Congresso internazionale di Madrid, 1903.
MAGENDIE, Leçons sur les fonctions et les maladies du système nerveux. Paris, 1839.
MAGNUS, Münchener medicinische Wochenschrift, 1897.
MARIE, Revue médicale, VI, 298 (1886); Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, I, 173 (1888); Progrès médical, 1889; Société médicale des Hôpitaux, 1894.
MARIE e MARINESCO, Archives de Médecine expérimentelle, 1891, pag. 539.
MARINESCO, Comptes rendus de la Société de Biologie, 17 juin 1892, 22 juin 1895.
MASSALONGO, Riforma medica, III, 157 (1892).
MATIGNON, Medicina moderna, 6 novembre 1897.
MEIGE, Archives générales de médecine, octobre 1902.
MENDEL, Berliner klinische Wochenschrift, 1895, 52; 1900, 46.
MINELLI, Gazzetta medica, LIV, 31.
MODENA, Rivista sperimentale di freniatria, XXIX, 3-4; Annali del Manicomio di Ancona, 1903.
MOEBIUS, Schmidts Jahrb. 1892, No. 22.
MONTEVERDI e TORRACCHI, Rivista sperimentale di freniatria, XXIII, 2 (1897).
MORACZEWSKI (VON), Zeitschrift für klinische Medicin, XLIII, 3-4 (1901).
MORANDI, Accademia di medicina di Torino, LXVII, 5-6 (1904).
MORSELLI, Accademia medica di Genova, 19 giugno 1893.
MOSSÈ, Comptes rendus de la Société de Biologie, 26 octobre 1895.
MOSSÈ et DAUNIC, Société anatomique de Paris, LXX, 16 (1895).
MÜLLER, Zwei Tumoren der Hypophysis cerebr. Leipzig, 1897.
MURRAY, British medical journal, 1895, pag. 293; Edinburg medical journal, February 1897.
NEAL, Pathological Society of London, XLIX, 224 (1898).
NEAL and SMITH, Lancet, 23th july 1898.
PACKARD, American journal of medical sciences, 1892, s. 657.
PAIGNEZ, Société anatomique de Paris, 1899.
PANSINI, Giornale int. delle scienze mediche, XX, 41 (1898).
PANAS, British medical journal, 1895.

PARDO, Annali dell' Istituto psichiatrico di Roma, 1901-1902.
PARONA, Rivista critica di clinica medica, I, 32 (1900).
PECHKRANZ, Neurologisches Centralblatt, XVIII, 5-6 (1899).
PEL, Berliner klinische Wochenschrift, 1891, No. 8.
PERSHING, Journal of nervous and mental disease, XXI, 2 (1894).
PETRINA, Klin. Beitr. zur Localisation der Gehirntumoren. Prag, 1877.
PINELES, Wien. k. k. Krankenanst., IV, 2 (1897); Samml. klin. Vortr. N. F, 242 (1899).
PIRRONE, Riforma medica, 1903, n. 7.
PISENTI e VIOLA, Accademia medico-chirurgica di Perugia, II, 2 (1890).
PONFICK, Deutsch. pathol. Gesell., 19 sept. 1898; 17 sept. 1899; Zeitschr. f. klin. Med., XXXVIII (1901).
RAMSON, British medical journal, 8 january 1895.
RAVAULT, Société médicale des Hôpitaux, 1900.
RECKLINGHAUSEN (VON), Virchow's Archiv, CXIX, 1 (1890).
REYMOND, Société anatomique de Paris, VII, 539 (1893).
RIBBERT, Virchow's Archiv, XC.
ROGOWITSCH, Centralblatt für die medicinische Wiss., 1886, 30; Archives de physiologie, 1888, 419; Ziegler's Beitrage, IV, 4 (1888).
ROLLESTON, Pathological Society, XLIX (1898).
ROSCIOLI, Manicomio moderno, 1890, 185.
ROSENBLATT, Archives des sciences biologiques, III, 1 (1894).
ROSENTHAL, Klinische der Nervenkrankheiten, 1875.
ROXBURGH and COLLIS, British medical journal, 1896, 1854.
RUDISCH, Mt-Sinai Hôspital Report, II, 15 (1901).
RUTTLE, British medical journal, 1896.
SARBÓ, Orvosi Hetil. 1892, 12, 13.
SAUNDBY, British medical journal, 1887, II.
SCHÄFER, Neurologisches Centralblatt, 1903.
SCHIFF, Wiener klinische Wochenschrift, X, 12 (1897); Zeitschrift für klin. Med., XXXII, 284 (1897).
SCHLESINGER, Wiener klinische Wochenschrift, X, 19 (1897).
SCHNITZLER und EWALD, Wiener klinische Wochenschrift, IX, 29 (1896).
SCHÖNEMANN, Virchow's Archiv, CXXIX, 2 (1892).
SCHULTZE und IONES, Deutsche Zeitung für Nervenheilkunde, XI, 1 (1897).
SCHÜTTE, Centralblatt für allgemeine Pathologie, IX, 591 (1898).
SHATTOCK, Pathological Society, XLIX, 228 (1898).
SHAW, British medical journal, II, 1828 (1896).
SIBLEY, Pathological Society, XXXIX, 459 (1888).
SIGURINI e CAPORIACCO, Riforma medica, XI, 107 (1895).
SOKOLOFF, Virchow's Archiv, CXLIII, 333 (1896).
SOMES, Occidental medical Times, 1891.
SOUZA LEITE, De l'acromégalie. Paris, 1890.
SPILLER, Journal of nervous and mental disease, XXV, 1 (1898).
SQUANCE, British medical journal, 4 november 1893.
STERNBERG, Zeitschrift für klinische Medicin, XXVII, 1 (1894).
STEVENS, British medical journal, 4 aprile 1903.
STIEDA, Ziegler's Beitrage, VII, 537 (1889).
STRÜMPELL, Zeitschrift für Nervenheilkunde, XI, 1 (1897).
SUTHERLAND, Glasgow medical journal, I, 215 (1898).
TAMBURINI, Rivista sperimentale di freniatria, XX, 559 (1894); IX Congresso della Soc. fren., 1897.
TANZI, Rivista clinica, XXX, 533 (1891).
TARGETT, Pathological Society, XLVI, 170 (1895).
TAUSZK und VAS, Pester medical Presse, 1899, s. 193.
THOMAS, Revue médicale de la Suisse Romande, XIII, 6 (1893).
THOMSON, Medical Akademy of Ireland, 25 february 1898.
TIKOMIROFF, Presse médicale, 1896, n. 70.
TIZZONI e CENTANNI, Archivio per le scienze mediche, XIV, 3 (1890).
UHTOFF, Berliner klinische Wochenschrift, 1897, 22-25.
VASSALE, Rivista sperimentale di freniatria, XXVIII, I (1902).
VASSALE e SACCHI, Rivista sperimentale di freniatria, XVIII, 525 (1892).
VEDOVA (DELLA), Bullettino dell' Accademia di Medicina, 1903, fasc. 4-5.
VERGA, Memorie dell' Istituto Lombardo, 28 aprile 1864.

VERSTRAETEN, Revue de médecine, 1899, 5.
WADDEL and THORBURN, Pathological Society. Manchester, I, 2 (1891).
WAGNER, Archiv der Heilkunde, 1862, III.
WALDO, British medical journal, 22 mars 1890.
WALTON and CHENEY, American neurologic. Society, 15 june 1899.
WEICHSELBAUM, Virchow's Archiv, LXXV, 445 (1879).
WEIGERT, Virchow's Archiv, LXV, 2 (1875).
WHITE, Pathological Society, XXXVI, 35 (1885).
WHITWELL, Journal of nervous and mental disease, XXXV, 399 (1899).
WILLS, Brain, XV, 465 (1892).
WOLFF, Ziegler's Beitrage, XIII, 629 (1893).
WOOD, Lancet, I, 993 (1895).
WOOLCOMBE, British medical journal, 23rd june 1894.
WORCESTER, Boston medical journal, 1896.
ZENKER, Virchow's Archiv, XII.